



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Presencia de *Salmonella enterica* en linfonódulos mesentéricos de cuyes (*Cavia porcellus*) provenientes de un matadero de la ciudad de Jauja-Junín

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Mabel del Carmen SOTO TITO

ASESOR

Daphne Doris RAMOS DELGADO

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Soto M. Presencia de *Salmonella enterica* en linfonódulos mesentéricos de cuyes (*Cavia porcellus*) provenientes de un matadero de la ciudad de Jauja-Junín [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

CÓDIGO ORCID DEL AUTOR: 0000-0001-9371-1511

CODIGO ORCID DEL ASESOR: 0000-0003-3176-804X

DNI DEL AUTOR: 42228201

DNI DEL ASESOR: 07607293

GRUPO DE INVESTIGACIÓN: Salud Pública y Salud Ambiental - Inocuidad de los Alimentos de Origen Animal

INSTITUCIÓN QUE FINANCIA PARCIAL O TOTALMENTE LA INVESTIGACIÓN:

Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

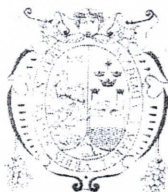
UBICACIÓN GEOGRÁFICA DONDE SE DESARROLLÓ LA INVESTIGACIÓN DEBE INCLUIR LOCALIDADES Y COORDENADAS GEOGRÁFICAS:

Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental, Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Av. Circunvalación 2800, San Borja 15021

Coordenadas geográficas: S 12° 4' 53.729"; O 76° 59' 15.843"

AÑO O RANGOS DE AÑOS QUE LA INVESTIGACIÓN ABARCÓ: Año 2018 - 2019



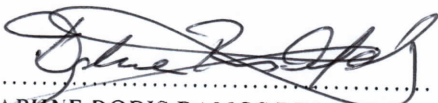
UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
Facultad de Medicina Veterinaria
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 0199-EPMV/FMV-2019.

PRESIDENTE:


.....
MIGUEL ANGEL VILCA LÓPEZ

MIEMBROS :


.....
DAPHNE DORIS RAMOS DELGADO
ASESORA DE LA TESIS


.....
JUAN JOSÉ SIUCE MORENO


.....
JOSÉ MANUEL ANGULO TISOC

San Borja, 12 de noviembre de 2019

V° B°


.....
Dra. Daphne Ramos Delgado
Directora
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria





Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día **miércoles 06 de noviembre de 2019**, a las **12:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0199-EPMV/FMV-2019, integrado por los siguientes profesores:

MV. Mg.	Miguel Angel Vilca López	Presidente del Jurado
MV. Dra.	Daphne Doris Ramos Delgado	Asesora de la Tesis
MV. Mg.	Juan José Siuce Moreno	Miembro del Jurado
MV. Mg.	José Manuel Angulo Tisoc	Miembro del Jurado

Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **SOTO TITO, MABEL DEL CARMEN** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

“PRESENCIA DE *Salmonella enterica* EN LINFONÓDULOS MESENTÉRICOS DE CUYES (*Cavia porcellus*) PROVENIENTES DE UN MATADERO DE LA CIUDAD DE JAUJA-JUNIN”

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria de la Asesora de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECIOCHO (18)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **13:00 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

Miguel Angel Vilca López MV Mg. Prof. Principal. D.E

Daphne Doris Ramos Delgado: Dra. MV Prof. Principal. D.E

Juan José Siuce Moreno, MV. Mg. Esp. Prof. Auxiliar. D.E

José Manuel Angulo Tisoc: MV. Mg. Prof. Auxiliar. T.C



DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres Mabel y German quienes han sido mi guía e inspiración en todos estos años, gracias por todo su amor, trabajo y sacrificio.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haber llenado mi vida de amor y fortaleza, tan necesarias en momentos de dificultad.

Gracias a mi familia por su ayuda incondicional en la realización del presente trabajo. A mi madre por ser mi corazón y enseñarme que los imposibles no existen; a mi padre por ser mi fortaleza y por cada consejo dado; a Natalí por toda la dedicación con la que me has ayudado en cada etapa de esta tesis y a Lila por su empatía y afecto.

Agradezco a mi directora de tesis la Dra. Daphne Ramos quien con su experiencia, conocimiento, motivación y aliento me oriento en este trabajo de investigación.

Mi sincero agradecimiento a todos mis docentes que con su conocimiento y guía, participaron en mi formación profesional; en especial a aquellos cuya integridad y relación con el alumnado genera y generará mi eterna admiración.

Agradezco a mis amigos, a los que me apoyan en cada paso dado: Jim y Raquel; a los que están en mis momentos de desconcierto: Lizeth, Silvana y César; a los que siempre me enseñan con su ejemplo: Mónica y Miguel; y a los que siempre saben cómo sacarme una sonrisa en cada momento de dificultad: Diego, Karol y Gisella. Gracias chicos forman parte de mi corazón.

Gracias Sra. Ana María y Sra. Margarita por brindarme el apoyo necesario para culminar mis estudios.

Mi eterna gratitud a cada una de las personas que me apoyaron en la realización de esta tesis.

INDICE

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
INDICE.....	iv
ABREVIATURAS.....	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE CUADROS	x
LISTA DE APÉNDICES	xi
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	3
2.1 Etiología.....	3
2.2 Taxonomía.....	3
2.3 Patogenia	4
2.4 Virulencia	6
2.5 Inmunidad	7
2.6 Epidemiologia	9
2.7 Salmonelosis en cuyes	13
2.7.1 Transmisión y excreción.....	14
2.7.2 Factores relacionados a la enfermedad	14
2.8 Estado de portador.....	15

2.9	Tratamiento	16
2.10	Susceptibilidad y resistencia antibiótica	17
III.	MATERIALES Y METODOS	19
3.1	Lugar de ejecución y tiempo de duración	19
3.2	Descripción del material.....	19
3.3	Metodología	21
3.3.1	Tamaño de muestra.....	21
3.3.2	Recolección de muestras	21
3.3.3	Procesamiento	22
3.4	Análisis de datos.....	24
IV.	RESULTADOS.....	26
V.	DISCUSION	28
VI.	CONCLUSIONES	32
VII.	RECOMENDACIONES	33
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
IX.	ANEXOS	42

ABREVIATURAS

A:	Medio ácido
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ATR:	Respuesta de tolerancia al ácido
CINB:	Código Internacional de Nomenclatura Bacteriana
CLSI:	Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos
DIGESA:	Dirección General de Salud Ambiental
ETA:	Enfermedad transmitida por los alimentos
GALT:	Gut-Associated Lymphoid Tissue o tejido linfoide asociado al intestino
H2S:	Productor de ácido sulfúrico
IEL:	Intraepithelial lymphocytes o linfocitos intraepiteliales
K:	Medio alcalino
LIA:	Agar lisina hierro
RVS:	Caldo Rappaport Vassiliadis
SIM:	Agar Citrato de Simmons
SPIs:	<i>Salmonella</i> Pathogenicity Islands o islas de patogenicidad de <i>Salmonella</i> .
SS:	Agar <i>Salmonella-Shiguel</i> la
TSA:	Agar Tripticasa Soya
TSB:	Caldo Tripticasa Soya
TSI:	Agar hierro tres azúcares
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana
XLD:	Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato

RESUMEN

La salmonelosis de origen alimentario es una de las infecciones más importantes en humanos; a pesar de los controles en la cadena alimentaria, se sabe que su incidencia es cada vez mayor. Esto, sumado al riesgo de la resistencia antibiótica frente a *Salmonella enterica* genera una gran preocupación en salud pública. El objetivo del presente estudio fue detectar la presencia de *Salmonella enterica* en linfonódulos mesentéricos de cuyes y determinar el perfil de susceptibilidad antibiótica de las cepas obtenidas. Para ello se colectó el linfonódulo mesentérico craneal de 299 cuyes, provenientes de un matadero de la ciudad de Jauja, Junín. Estas muestras fueron procesadas y sembradas en caldos de enriquecimiento y medios de cultivo selectivos, de donde se obtuvieron las cepas. La identificación de las cepas de *Salmonella enterica* se realizó mediante pruebas bioquímicas. Posteriormente se evaluó la susceptibilidad de las cepas aisladas, por el método de Kirby Bauer, hacia antibióticos de uso común en medicina humana y veterinaria. De los 299 linfonódulos mesentéricos craneales evaluados, en 6 de ellos se aisló *Salmonella enterica* lo que representa un 2,0% \pm 1,5(6/299) de positividad. El 100% de estas cepas fueron sensibles a: sulfatrimetropin, neomicina, gentamicina, ceftriazona y norfloxacin; el 84% a enrofloxacin y ácido nalidixico y 0% a furazolidona. Los resultados indican que la susceptibilidad a las quinolonas está disminuyendo, lo que puede ser un grave problema para la salud pública, además que el uso de furazolidona en casos de salmonelosis en cuyes es ineficiente.

Palabras clave: *Salmonella enterica*, *Cavia porcellus*, linfonódulos mesentéricos, quinolonas.

ABSTRACT

Salmonellosis of food origin is one of the most important infections in humans; despite controls in the food chain, it is known that its incidence is increasing. This, coupled with the risk of antibiotic resistance against *Salmonella enterica*, is a major concern in public health. The objective of the present study was to detect the presence of *Salmonella enterica* in guinea pig mesenteric lymph nodes and determine the antibiotic susceptibility profile of the strains obtained. For this, the 299 guinea pig cranial mesenteric lymph node was collected, coming from a slaughterhouse in the city of Jauja, Junín. These samples were processed and seeded in enrichment broths and selective culture media, from which the strains were obtained. The identification of *Salmonella enterica* strains was performed by biochemical tests. Subsequently the susceptibility of the isolated strains was evaluated, by the method of Kirby Bauer, towards antibiotics commonly used in human and veterinary medicine. Of the 299 cranial mesenteric lymph nodes evaluated, *Salmonella enterica* was isolated in 6 of them, representing $2,0\% \pm 1,5(6/299)$ of positivity. 100% of these strains were sensitive to: sulfatrimetropin, neomycin, gentamicin, ceftriazone and norfloxacin; 84% to enrofloxacin and nalidixic acid and 0% to furazolidone. The results indicate that the susceptibility to quinolones is decreasing, which can be a serious problem for public health, and the use of furazolidone in cases of salmonellosis in guinea pigs is inefficient.

Keywords: *Salmonella enterica*, *Cavia porcellus*, mesenteric lymph nodes, quinolones.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Invasión de <i>Salmonella enterica</i> a nivel intestinal.....	5
Figura 2.	Diseminación sistémica de <i>Salmonella enterica</i>	6
Figura 3.	Elementos que integran el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT).....	8
Figura 4.	Esquema de la estructura general de un ganglio linfático.....	9
Figura 5.	Distribución de los alimentos implicados en los brotes confirmados de salmonelosis en el hombre en la UE durante el año 2008.....	10
Figura 6.	Distribución de los casos confirmados de toxinfección alimentaria en la UE en el año 2008 en función de su etiología.....	11
Figura 7.	Distribución de Salmonelosis en España entre los años 2005 al 2014, según la edad.....	12
Figura 8.	Porcentaje de pacientes con salmonelosis en España, tratados de forma ambulatoria y con hospitalización.....	13

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1.	Islas de patogenicidad (SPIs) de <i>Salmonella enterica</i> : tamaño y función.....	7
Cuadro 2.	Pruebas bioquímicas diferenciales para <i>Salmonella</i> spp. obtenido del Manual de Bergey	23
Cuadro 3.	Tamaño de halo en milímetros para interpretar los resultados del método de difusión en agar	25
Cuadro 4.	Porcentaje de linfonódulos mesentéricos positivos y negativos al aislamiento de <i>Salmonella enterica</i> en cuyes.....	26
Cuadro 5.	Distribución porcentual de la susceptibilidad, resistencia intermedia y resistencia de las cepas de <i>Salmonella enterica</i> frente a 8 antibióticos, aislados de linfonódulos mesentéricos de cuyes de un matadero de la ciudad de Jauja-Junín.....	27

LISTA DE APÉNDICES

Anexo 1.	Procesamiento de las muestras realizado en el Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la FMV-UNMSM.....	43
Anexo 2.	Lectura de zonas de inhibición al panel de antibióticos usados de las cepas obtenidas.....	45

I. INTRODUCCION

Una de las principales enfermedades que afectan la crianza del cuy es la salmonelosis, la cual es ocasionada por *Salmonella enterica*, bacteria gramnegativa intracelular-facultativa, perteneciente a la familia de las enterobacterias (Figueroa y Verdugo, 2005). La salmonelosis, es una enfermedad importante que puede afectar hasta el 65% del total de una granja (Morales *et al.*, 2007).

Esta enfermedad se caracteriza por su persistencia en los animales afectados: en ellos, puede distinguirse hasta tres tipos de portadores. Los portadores activos y pasivos son aquellos que secretan la bacteria por heces durante periodos de tiempo prolongados o cortos: mientras que los portadores latentes son aquellos en los que la bacteria se mantiene en los nódulos linfáticos del tracto gastrointestinal sin excretarse por heces. (Wray y Sojka 1997; Radostits *et al.*, 2002).

El cuy, al igual que otros animales, actúa como reservorio de *Salmonella* spp., esta bacteria junto a *Campylobacter* spp., son los microorganismos zoonóticos que con más frecuencia se aíslan en cuadros de infecciones gastroentéricas de origen alimentario en Europa y Estados Unidos (CDC, 2006; EFSA, 2007). Además, la Norma Técnica Sanitaria Peruana, establecida por DIGESA, N° 071 es clara al prohibir la presencia de *Salmonella* spp. en alimentos (MINSA, 2008).

En el Perú, donde solo el 38% de las viviendas cuentan con servicio de agua, las enfermedades de transmisión alimentaria son un considerable problema de salud pública. Mediante el Sistema de Vigilancia Epidemiológica, entre los años 2010 al 2012 se han reportado una media de 35 brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (ETAs) por año, 47 % de los cuales se relacionaron clínicos de salmonelosis aguda (MINSA, 2012).

Otro problema es el uso de antibióticos en la ración como promotor de crecimiento, que si bien en un principio mejoró la producción y el aumento de peso en los animales destinados a consumo, actualmente se reconocen las consecuencias que pueden ocasionar en la salud pública y animal (Chauca, 1994).

En nuestro medio, son escasos los estudios sobre enfermedades transmitidas por los alimentos (ETAs), por ende, es fundamental determinar la presencia de *Salmonella enterica* en cuyes destinados a consumo y evaluar el perfil de susceptibilidad a los antibióticos de las cepas obtenidas.

II. REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1 Etiología

Salmonella es una *enterobacteria*, considerada como “patógeno universal” debido a la gran cantidad de hospedadores que posee y a su capacidad de adaptación. La gran mayoría de sus especies son patógenas para el hombre (Caffer *et al.*, 2008).

Las salmonelas son bacterias gramnegativas de forma bacilar, de metabolismo anaeróbico facultativo, fermentador de glucosa y en su mayoría móviles. Pueden ser inactivadas con temperaturas menores a 5°C y mayores a 60°C, siendo su temperatura de crecimiento óptimo de 33°C a 43°C. Para su desarrollo en el medio es necesaria una actividad de agua (aw) de 0.945 a 0.999, siendo su valor óptimo 0.995 (Caffer *et al.*, 2008; Garcia-Feliz, 2011).

2.2 Taxonomía

La taxonomía de *Salmonella* spp. ha sido compleja debido al desarrollo y al empleo de diversas nomenclaturas a través de los años. *Salmonella* spp. presenta especies, subespecies y serotipos (McClelland *et al.*, 2001). Estudios de ADN mostraron que esta bacteria está constituida por dos especies: *Salmonella enterica* y *Salmonella bongori* (Morales, 2018).

Salmonella enterica está compuesta por 6 subespecies: *S. enterica* (subesp. I), *S. salamae* (subesp. II), *S. arizonae* (subesp. IIIa), *S. diarizonae* (subesp. IIIb), *S. houtenae* (subesp. IV) y *S. indica* (subesp. VI). A su vez las subespecies se dividen en más de 2579 serovariedades (Salvatierra, 2015).

Existen serovariedades adaptadas específicamente a un solo hospedador como: *Salmonella* Typhi del hombre o *Salmonella* Gallinarum de las aves. Otras serovariedades no presentan especificidad por un solo hospedero como *Salmonella* Typhimurium, la cual suele encontrarse en varios animales y en el medio ambiente (Kingsley y Bäumlér, 2000; Uzzau *et al.*, 2000).

El Código Internacional de Nomenclatura Bacteriana (CINB), no considera a las serovariedades como un nivel taxonómico, es por ello que no se usa para su escritura letra itálica, sino romana, como por ejemplo: *Salmonella enterica* subesp. *enterica* serovar Typhimurium o simplemente *Salmonella* Typhimurium (Malbran, 2001).

En los últimos años *Salmonella* Typhimurium se ha encontrado relacionada con brotes de salmonelosis aguda en el hombre, relacionadas a la ingesta de ovoproductos y carne contaminada (García-Feliz, 2011).

2.3 Patogenia

Salmonella enterica se contrae por medio de la ingesta de agua o alimentos contaminados (Silva y López, 2012). Al llegar al estómago, *Salmonella enterica* debe protegerse de la acidez gástrica, por lo cual la bacteria activa una respuesta de tolerancia al ácido o ATR (Foster y Hall, 199; Fàbrega y Vila, 2013; Ryan *et al.*, 2015).

En el intestino delgado, las salmonelas tienen que atravesar el mucus intestinal para unirse a las células epiteliales, donde tienen predilección por las células M, aunque también se sabe que son capaces de unirse a los enterocitos (Fàbrega y Vila, 2013). En modelos murinos, como menciona Müller *et al.*, (2012) “el pasaje de las bacterias a través de la pared intestinal es iniciado por transocitosis (sea por células M o enterocitos), migración basolateral y exocitosis hacia la lámina propia”, donde están ubicados los macrófagos fijos. Otra vía de ingreso es a través de las células dendríticas, las cuales emiten proyecciones entre los enterocitos (Rescigno *et al.*, 2001) (Figura 1). En la lámina propia, *Salmonella enterica* es fagocitada por macrófagos fijos donde se multiplican y causan lesiones como necrosis epitelial, edema y secreción. Los macrófagos infectados suelen ser destruidos vía caspasa 1 (Clarke y Gyles, 1987; Finlay *et al.*, 1989).

La enterocolitis ocasionada por *Salmonella* spp. en murinos es severa y es producida en la porción terminal del intestino: íleon, ciego y colon (McCormick *et al.*, 1993). Los neutrófilos son

reclutados durante las tres primeras horas y entre las ocho a diez horas post infección migran masivamente, generándose un exudado rico en proteínas en el lumen intestinal. La diarrea inicia entre las ocho a setenta y dos horas después de la colonización bacteriana (Wray y Sojka, 1978; Tsolis *et al.*, 1999).

Las bacterias se diseminan al ingresar a los vasos sanguíneos, también pueden dirigirse mediante los vasos linfáticos a los linfonódulos mesentéricos (Silva y Lopez, 2012).

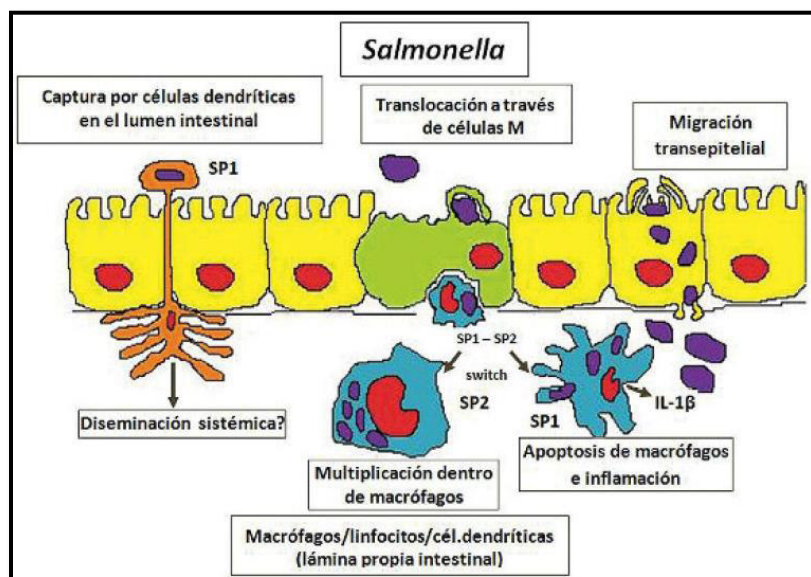


Figura 1. Invasión de *Salmonella enterica* a nivel intestinal. SP (1y 2): Islas de patogenicidad 1y 2; IL-1b: Interleucina 1 beta

Fuente: Silva y Lopez, 2012; adaptado de Cossart y Sansonetti, 2004.

Una vez que las salmonelas se encuentran en sangre pueden ser rápidamente opsonizadas y llevadas a bazo e hígado (Warren *et al.*, 2002). Usualmente las bacterias que llegan a estos órganos son destruidas; sin embargo, *Salmonella* spp. tiene la facultad de sobrevivir y multiplicarse en células fagocíticas mononucleares (House *et al.*, 2001; Warren *et al.*, 2002). Dependiendo del número de bacterias, la virulencia de las cepas y la respuesta inmune del hospedador, las bacterias pueden diseminarse a médula ósea y vesícula biliar. *Salmonella* spp. es capaz de causar enfermedad sistémica siempre que exista la presencia de factores de virulencia codificados en genes (Figura 2) (Groisman y Ochman, 1997; Skyberg *et al.*, 2006).

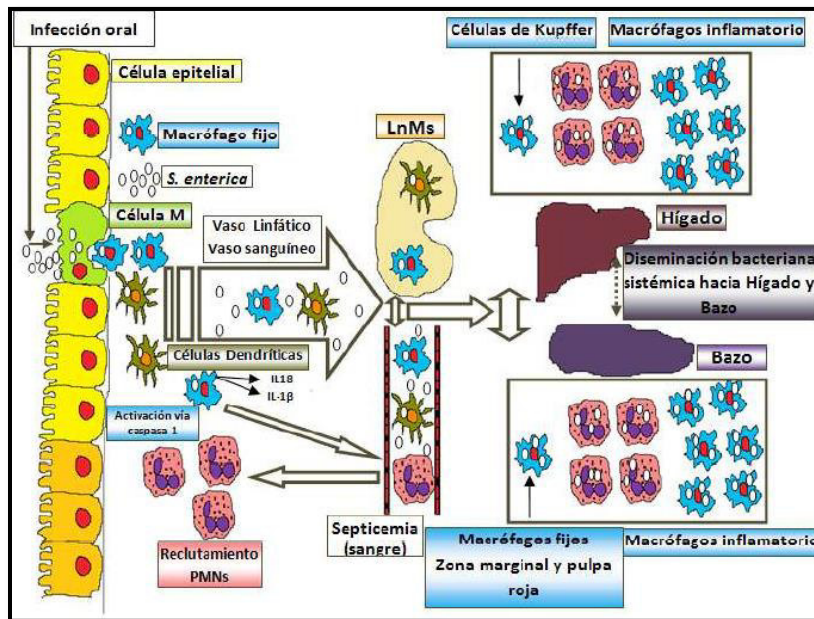


Figura 2. Diseminación sistémica de *Salmonella enterica*
Fuente: Silva y Lopez, 2012; adaptado de Mastroeni *et al.*, 2009).

2.4 Virulencia

La virulencia de *Salmonella* se asocia a su capacidad de infectar células hospedadoras, multiplicarse, resistir la fagocitosis y la destrucción por el sistema del complemento (Quinn *et al.*, 2016). Para colonizar diferentes hospederos, *Salmonella* spp. requiere de las denominadas islas de patogenicidad (SPIs del inglés *Salmonella* Pathogenicity Islands) ubicadas en el cromosoma bacteriano. Esta bacteria puede llegar a poseer 14 SPIs; sin embargo, solo cinco son las de presentación común (Cuadro 1) (Karasova *et al.*, 2010).

Las islas de patogenicidad han sido denominadas con números ordinales del 1 al 14, su estudio permite aclarar los factores genéticos usados por *Salmonella* spp. tanto para causar alteraciones digestivas como infecciones sistémicas (Gal-Mor *et al.*, 2008).

La SPI-1 o isla de patogenicidad 1 es la mejor estudiada, tiene como función la invasión de *Salmonella* spp. a células no fagocíticas, para ello 31 de sus genes codifican un sistema de secreción tipo III (SSTIII) denominado Inv/Spa (Vadillo *et al.*, 2002). Las proteínas inyectadas a través de este sistema permiten la permanencia en los enterocitos, dejando de ser necesarias en infecciones sistémicas (Galán y Zhou, 2001; Vadillo *et al.*, 2002).

En caso de infecciones sistémicas, *Salmonella* spp. utiliza su segundo sistema de secreción tipo III (Spi/Ssa) el cual es codificado por su segunda isla de patogenicidad o SPI-2 (Hueck, 1998). SpiC (una de las proteínas secretadas por este sistema) tiene como función inhibir la fusión del fagosoma con el lisosoma en los fagocitos (Vadillo *et al.*, 2002).

Las islas de patogenicidad SPI-3 y la SPI-4 codifican proteínas relacionadas a la supervivencia de *Salmonella* spp. en los macrófagos: mientras que la SPI-5 es la responsable de codificar proteínas responsables de la respuesta inflamatoria a nivel de la mucosa intestinal (DeVinney *et al.*, 2000; Vadillo *et al.*, 2002).

Cuadro 1. Islas de patogenicidad (SPIs) de *Salmonella enterica*: tamaño y función.

NOMBRE	TAMAÑO (Kb)	FUNCIÓN
SPI 1	40	Invasión de células no fagocíticas (codifica el sistema de secreción tipo III)
SPI 2	40	Sobrevivencia bacteriana en macrófagos (codifica el SST3) proliferación intracelular
SPI 3	82	Sobrevivencia en macrófagos
SPI 4	92	Probable supervivencia en macrófagos
SPI 5	20	Enteropatogénesis

Fuente: Silva y Lopez, 2012.

2.5 Inmunidad

El intestino está expuesto constantemente a antígenos provenientes de los alimentos y de la microbiota. Donde el GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) o tejido linfoide asociado al intestino, constituye un complejo sistema inmunitario capaz de distinguir de forma eficiente entre microorganismos patógenos y antígenos inocuos (Ramiro-Puig *et al.*, 2008).

Anatómicamente, el GALT se divide en dos: GALT organizado y GALT difuso (Figura 3). El GALT organizado es el inductor de la respuesta inmunitaria intestinal, está constituido por folículos linfoides aislados, folículos linfoides asociados (Placas de Peyer) y nódulos linfáticos

mesentéricos. Mientras que el GALT difuso es el ejecutor de la respuesta inmune la cual está integrada por poblaciones de linfocitos dispersos en la lámina propia intestinal (Mowat, 2003).

Las placas de Peyer son agregados linfoides macroscópicos, en los cuales el tejido inmune se encuentra separado de los enterocitos por una monocapa de células, asimismo está conformada por células epiteliales cilíndricas, células M, linfocitos intraepiteliales (intraepithelial lymphocytes, IEL) y células secretoras de moco (goblet cells). (Ramiro-Puig *et al.*, 2008).

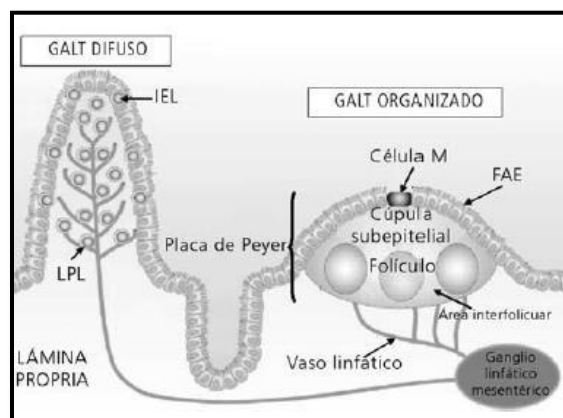


Figura 3. Elementos que integran el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT).
Fuente: Ramiro-Puig *et al.*, 2008; adaptado de Mowat, 2003.

Los linfonódulos mesentéricos se dividen en tres regiones: corteza, paracorteza y médula (Figura 4). Como se mencionó anteriormente *Salmonella enterica* puede invadir enterocitos, ingresar a través de las células M o ser capturados por células dendríticas (Silva y Lopez, 2012). Una vez las bacterias lleguen a la lámina propia serán captadas por macrófagos, donde se multiplicarán y causaran lesiones, atrayendo así a otras células inmunes, como las células dendríticas. Estas células presentadoras de antígeno (CPA), viajan a través de la linfa hasta llegar a la corteza de los linfonódulos, seguidamente pasan hacia la paracorteza, donde se procesaran “los antígenos hasta péptidos antigénicos que se expresarán en la membrana plasmática asociados a la moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para ser reconocidos por el receptor de células T vírgenes” (Ramiro-Puig *et al.*, 2008).

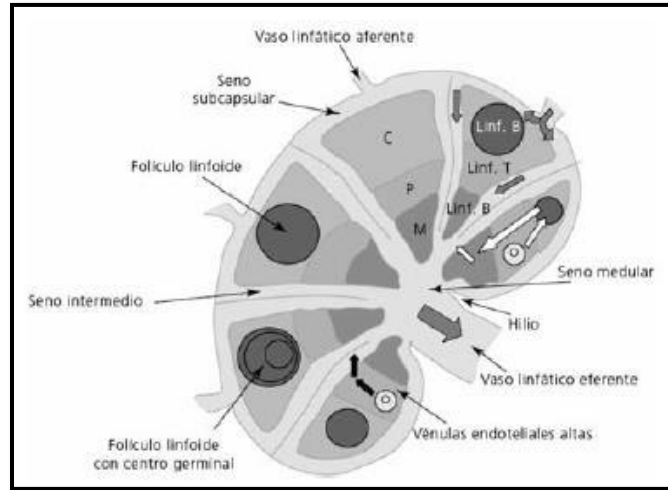


Figura 4. Esquema de la estructura general de un ganglio linfático. Corteza (C), paracorteza (P) y médula (M)

Fuente: Ramiro-Puig *et al.*, 2008; adaptado de Crivellato *et al.*, 2004.

Una vez que los linfocitos T son activados se empieza a generar células T especializadas. Se sabe que son los linfocitos Th los encargados de la defensa en infecciones bacterianas. Sin embargo, en el caso de *Salmonella enterica*, la principal respuesta inmune está dada por los linfocitos B (Silva y Lopez, 2012).

Se ha planteado que el lugar donde se establece *Salmonella enterica* son los linfonódulos mesentéricos, pero que en condiciones de inmunosupresión la bacteria se disemina a través del sistema mononuclear fagocitario hasta llegar al hígado, vesicular biliar, e intestino, donde se excretaran nuevamente las bacterias como sucedió durante la etapa inicial de la infección. (Monack *et al.*, 2004).

2.6 Epidemiología

Las infecciones generadas por salmonelas no tifoideas representan un grave problema de salud pública. *Salmonella enterica* es una de las principales causas de enfermedades de transmisión alimentaria (ETAs), el contagio al hombre ocurre a través de animales infectados y alimentos contaminados (Cores-Calvo *et al.*, 2016).

La salmonelosis cursa con un cuadro inflamatorio intestinal autolimitante, con signos de rápida resolución (aproximadamente cinco días). La incubación de esta enfermedad se produce entre

las 8 y 72 horas; los signos son diarrea secretoria y dolor abdominal. Aunque gran parte de los infectados se recuperan sin recibir antibióticoterapia, la infección puede ser grave en poblaciones en riesgo: niños, ancianos y personas inmunodeficientes. La salmonelosis en pacientes seropositivos al virus del VIH puede ser mortal, siendo el riesgo de infección 20 veces superior al registrado en los pacientes no inmunocomprometidos (Eley, 1994).

Las aves también han sido consideradas como fuente de contaminación en brotes de salmonelosis humana; sin embargo otras especies, como el cerdo, han cobrado importancia debido al estado de portador latente que presentan luego de sufrir una infección (Garcia-Feliz, 2011). Un estudio efectuado en la Unión Europea ha clasificado los brotes de salmonelosis según el origen (Figura 5) (EFSA, 2010).

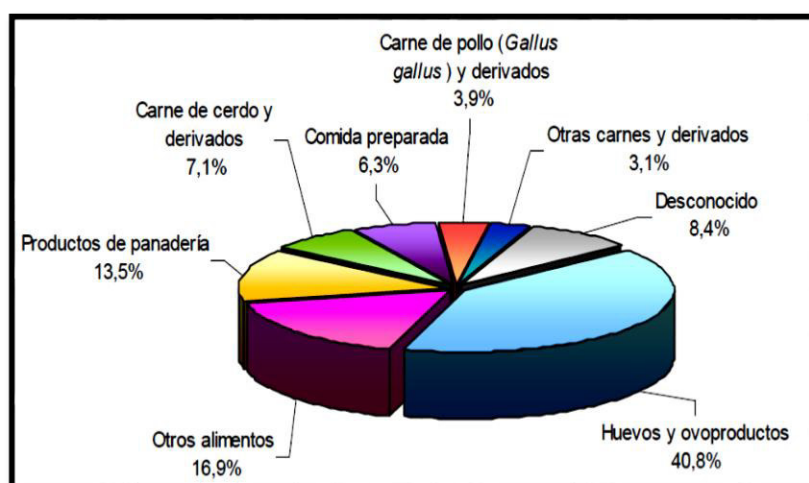


Figura 5. Distribución de los alimentos implicados en los brotes confirmados de salmonelosis en el hombre en la UE durante el año 2008.

Fuente: EFSA, 2010.

Las gastroenteritis agudas bacterianas representan una parte importante de la atención médica, tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario, sobretudo en niños. “En el mundo, cada año se enferman 550 millones de personas, de las cuales 220 millones son niños menores de 5 años” (Cores-Calvo *et al.*, 2016; OMS, 2018). Las enfermedades que cursan con diarreas son causa de muerte en tres millones de personas al año, muchas de ellas causadas por bacterias resistentes a antibióticos (FAO, 2005; Cota-Rubio *et al.*, 2014).

La salmonelosis y la campylobacteriosis son las toxiinfecciones alimentarias con mayor frecuencia de notificación en países con elevados índices de desarrollo. En el año 2008, se confirmaron 131.468 casos de salmonelosis humana en la Unión Europea (UE), lo que representa una incidencia de 26,4 casos por cada 100'000 habitantes, un 13,5% inferior al año anterior. Esta disminución progresiva del número de casos de salmonelosis está relacionada a las medidas de vigilancia y control de *Salmonella* spp. (Figura 6) (EFSA, 2010; Garcia-Feliz, 2011).

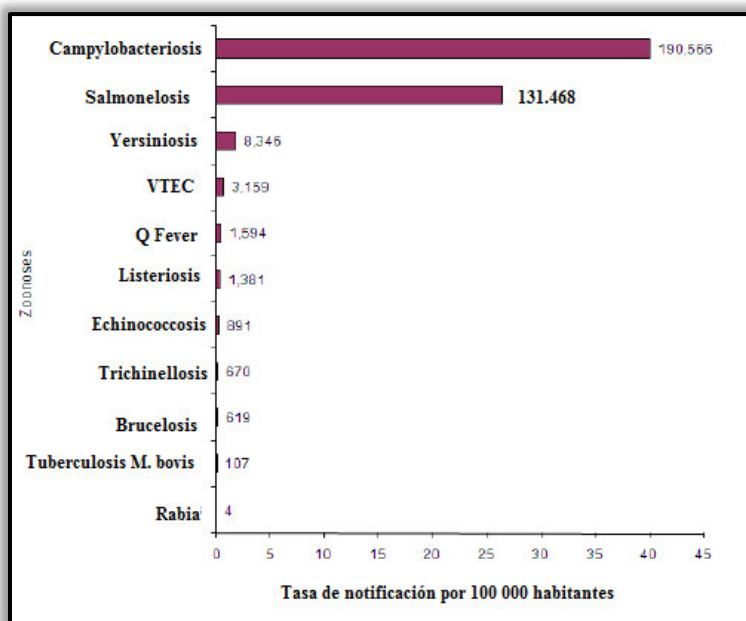


Figura 6. Distribución de los casos confirmados de toxinfeción alimentaria en la UE en el año 2008 en función de su etiología.

Fuente: EFSA, 2010.

En el 80% de casos de salmonelosis en humanos en la Unión Europea se aisló *Salmonella* Enteritidis (70.091 casos) y *Salmonella* Typhimurium (26.423 casos) (EFSA, 2010). En los Países Bajos la incidencia es de 450 casos por 100'000 habitantes y en Dinamarca de 95 casos por 100'000 habitantes (Bolton *et al.*, 2002). En este último país se implementó un programa de vigilancia y erradicación en animales de abasto cuyo costo fue de aproximadamente 14 millones de dólares anuales, el cual se considera rentable debido a que las pérdidas relacionadas a la inasistencia laboral y a los tratamientos médicos son aún mayores. (INFOSAN, 2005).

En España, se encontró una prevalencia de 42,1 casos por 100'000 habitantes, para hallar esta cifra se buscó las notificaciones dadas entre los años 2005 al 2014; por lo que se presume que la

prevalencia puede ser mayor, ya que la notificación es voluntaria. Este mismo estudio determinó que el 53,3% de las gastroenteritis agudas bacterianas son producidas por *Salmonella* spp., el 23,8% de estos casos requirieron hospitalización y que el mayor número de casos (40,7%) se produjo en niños de cero a cuatro años (Figura 7 y 8) (Cores-Calvo *et al.*, 2016).

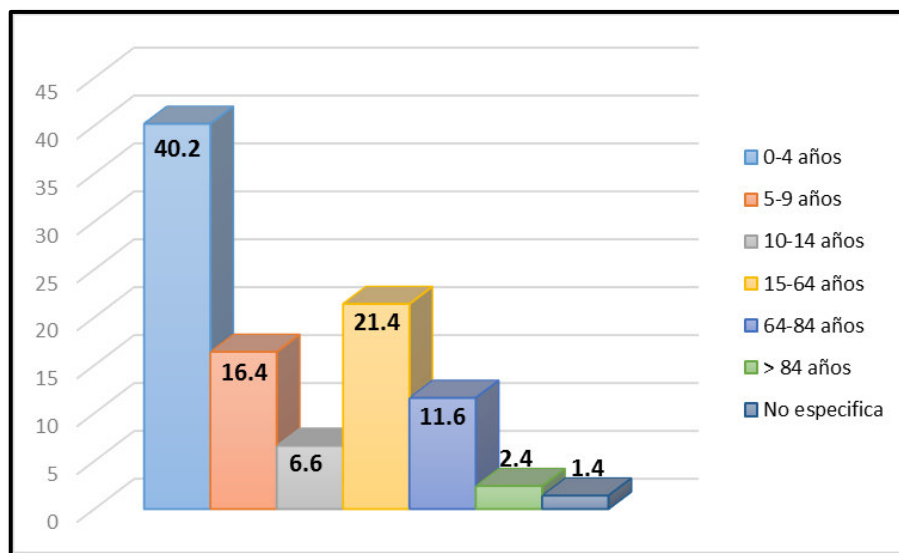


Figura 7. Distribución de Salmonelosis en España entre los años 2005 al 2014, según la edad.
Fuente: Cores-Calvo *et al.*, 2016.

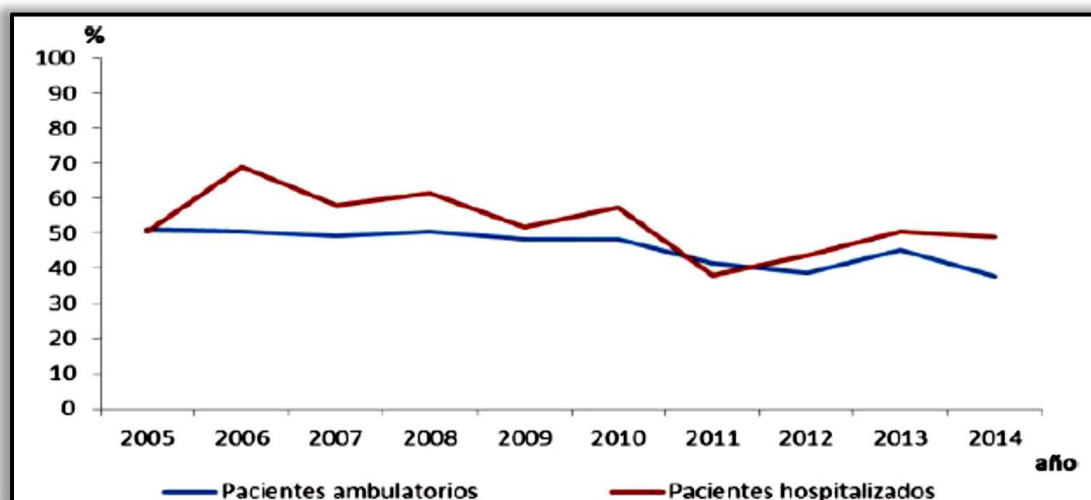


Figura 8. Porcentaje de pacientes con salmonelosis en España, tratados de forma ambulatoria y con hospitalización
Fuente: Cores-Calvo *et al.*, 2016

Los serotipos aislados entre los años 1972-1999 en México, fueron en orden decreciente: “*Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Derby, *Salmonella* Agona y *Salmonella* Anatum” (Gutiérrez *et al.*, 2000). Estudios posteriores determinaron que *Salmonella* spp. estaba presente en 35,3% de la carne de pollo y 17,3% de la carne porcina (Miranda *et al.*, 2009).

Salmonella spp. fue hallada en el 24,1% de las muestras tomadas de cuatro mataderos de porcinos en Argentina. De estas, el 55,9% fue aislada de contenido cecal y el 44,1% de linfonódulos ileocecales (Ibar *et al.*, 2009).

En Paraguay se realizó una vigilancia epidemiológica entre los años 2011-2012 para *Salmonella* spp. los resultados determinaron que el 7% de los alimentos, el 13% de las muestras fecales humanas y el 3% de los hisopados cloacales aviares eran positivos a esta bacteria (Weiler *et al.*, 2017).

Ayala *et al.* (2018), encontraron una prevalencia de 28,2% de salmonelosis en linfonódulos mesentéricos de cerdos. En este estudio se aislaron los serotipos: *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Agama, *Salmonella* London, *Salmonella* Agona y *Salmonella* Haifa. Además, se encontró resistencia a antibióticos de uso frecuente en humanos como: 23,6% a Sulfametoxazol-Trimetoprim, 2,7% a Cefotaxime, 11,8% a Ampicilina y 1,8% a Ciprofloxacino.

En el Perú, donde solo el 38% de las viviendas cuentan con servicio de agua, las enfermedades de transmisión alimentaria (ETAs) son un problema de salud pública. Sin embargo, no existen muchos estudios epidemiológicos actualizados sobre infecciones gastrointestinales causadas por *Salmonella*. El Sistema de Vigilancia Epidemiológica, entre los años 2003 al 2007, detectó 134 brotes de ETAs; de los cuales 42,5% fueron producidos por *Salmonella* spp. Este mismo sistema indicó que “entre el 2010 al 2012 se han reportado un promedio de 35 brotes de ETA por año, de los cuales el 47% de los casos fueron cuadros agudos de salmonelosis. Se reportó que fueron afectadas 2800 personas y que el 51% de los brotes tuvieron entre 10 a 50 personas afectadas” (MINSA, 2012).

2.7 Salmonelosis en cuyes

Las infecciones por bacterias del género *Salmonella* en cuyes pueden ser abordadas desde dos perspectivas, como problema clínico en estos animales y como problema de salud pública. La salmonelosis en cuyes representa la enfermedad de mayor importancia, provocando brotes de

morbilidad y mortalidad severa, con índices de presentación variable, mayores al 65%; siendo esto un gran limitante en los sistemas de producción por el riesgo de contagio al humano (Bustamante, 1993; Morales *et al.*, 2007).

2.7.1 Transmisión y excreción

La salmonelosis en cuyes se transmite por vía directa o indirecta. Los cuyes infectados excretan salmonela por heces, contaminando las pozas, bebederos y comederos. La infección se transmite por consumo de alimentos contaminados, además están reportadas la transmisión por inhalación y a través de la conjuntiva. (Moore, 1957; Radostits *et al.*, 2002).

El contagio de *Salmonella* spp. no es una causa suficiente para contraer la enfermedad de forma clínica, exceptuando a los animales recién nacidos, por esta razón se debe tener en cuenta los diferentes factores, del agente, del hospedero y del ambiente, los cuales originaran la sintomatología en los cuyes enfermos (Stellmacher, 1981; Radostits *et al.*, 2002).

2.7.2 Factores relacionados a la enfermedad

La bacteria ingresa en la producción de cuyes por una falla en la bioseguridad, como el ingreso de vectores biológicos (ratones y pájaros) o fómites (operarios provenientes de producciones enfermas), a esto debe sumarse el estrés ocasionado por sonidos, variaciones de temperatura y humedad (Ramírez, 1972; Figueroa y Verdugo, 2005). Otras causas que generan estrés en los animales son: la disminución o falta de alimento o agua, cambios bruscos en la dieta y el hacinamiento (Radostits *et al.*, 2002).

“Cuando un animal se infecta con *Salmonella* spp. puede convertirse en un caso clínico o en un portador” (Radostits *et al.*, 2002).

En cuyes los signos clínicos difieren si se trata de salmonelosis aguda o crónica. En el modo agudo se produce una rápida septicemia, en la cual pueden llegar a observarse o no signos clínicos como: diarrea, decaimiento y signos nerviosos; la mayoría de los animales presentan altos índices de mortalidad cuyo curso varía entre uno a dos días. Mientras que en la forma crónica el animal deja de comer hasta llegar a la caquexia, también presenta diarreas, abdomen abultado, disnea, neumonía, postración, parálisis y abortos (Ramírez, 1972; Morales *et al.*, 2007).

2.8 Estado de portador

El estado de portador es el resultado de la capacidad de *Salmonella* spp. de mantenerse y multiplicarse en los macrófagos y de evadir la respuesta inmunitaria del hospedador (Donné *et al.*, 2005). Consiste en la ausencia de signos clínicos con capacidad para transmitir la infección a animales receptivos. Son varios los estudios experimentales que han probado la persistencia de esta bacteria en diversos hospedadores con diferentes serotipos, en los cuales se determinó la aparición de animales portadores (Morgan *et al.*, 1987; Wood *et al.*, 1989; Sanchez *et al.*, 2002).

Wray y Sojka (1977), diferencian tres tipos de portadores el activo, el pasivo y el latente. Los portadores activos y pasivos son aquellos individuos que tras la resolución de la enfermedad siguen eliminando *Salmonella* spp. en las heces, ya sea durante un período de tiempo más o menos largo (portador activo) o un periodo de tiempo limitado (portador pasivo); la diferencia entre ambos tipos está dada por el serotipo implicado. Los portadores latentes son aquellos individuos que tras la resolución de la infección, no eliminan *Salmonella* spp. en las heces, sin embargo la bacteria se mantiene en diversos tejidos, especialmente en el hígado, linfonódulos mesentéricos y tonsilas (Wood *et al.*, 1989; Garcia-Feliz, 2011).

Desde un punto de vista epidemiológico los portadores latentes son particularmente importantes y constituyen una de las principales fuentes de contaminación para las explotaciones y la salud pública. El estrés que se genera con el transporte y la espera antes del sacrificio puede reactivar a la bacteria, favoreciendo la contaminación de las canales (Berends *et al.*, 1996; Beloeil *et al.*, 2004). En la sierra central del Perú, es común el beneficio del cuy con deficiencias que atentan contra el bienestar animal y la salud del consumidor; los autores señalan que el beneficio carece de descanso, ducha *antemortem* y técnicas de aturdimiento, aplicándose solo el degüello directo (Lucas *et al.*, 2018).

Un estudio realizado por Pérez (1975), mencionaba que el 1,86% de los cuyes aparentemente normales, provenientes de los departamentos de Lima y Junín eran positivos a *Salmonella* spp. Investigaciones más recientes encontraron que en un plantel de reproductoras el 2,3% (3/129) eran positivas a *Salmonella* spp., teniendo en cuenta que este plantel no tenía antecedentes de problemas reproductivos ocasionados por esta bacteria (Ortega *et al.*, 2015). El mismo año se realizó el aislamiento de *Salmonella* spp. en cuyes asintomaticos provenientes de tres regiones de nuestro país,

hallándose un porcentaje de positividad de 7,1% para Cajamarca, 1,9% para Lima y 3.8% para Moquegua (Caballero, 2015). Otro caso de detección de *Salmonella* spp. en una granja que había sido considerable libre de este patógeno durante cuatro años, es el publicado por Chero *et al.* (2017), el cual mediante técnicas moleculares determinaron que el 2.9% de las reproductoras eran positivas a esta bacteria.

Un caso aparte es lo encontrado por Matsuura *et al.*, (2010), quienes aislaron *Salmonella* spp. en el 50% de los linfonódulos mesentéricos de cuyes que presentaban signos clínicos sugerentes de salmonelosis y eran criados bajo un sistema familiar-comercial en la provincia de Carhuaz, Áncash.

2.9 Tratamiento

Las enfermedades infecciosas del tracto gastrointestinal siguen siendo un problema de salud pública. La etiología bacteriana, aunque es menos prevalente que la vírica, es la causa de la mayoría de los episodios graves. Por ello, “el tratamiento antibiótico de la diarrea infecciosa debe considerarse en aquellos casos donde se desea acortar la duración de la enfermedad, disminuir la transmisión y prevenir la aparición de complicaciones” (DuPont, 2014; González-Torralba *et al.*, 2018).

Los episodios gastroentéricos ocasionados por *Salmonella enterica* no typhi (SNT) son generalmente leves y autolimitados. El síndrome inicia 48 horas luego del consumo de alimentos contaminados, el cuadro dura entre cuatro a ocho días; salvo en personas inmunosuprimidas donde la clínica se vuelve más severa y es necesario el uso de antibióticos. Después de la resolución de la condición, el tiempo de la excreción de la salmonelosis no tífica es de cuatro a cinco semanas y en los casos de animales recién nacidos puede llegar a durar hasta seis meses (Jiménez *et al.*, 2010; Alfaro-Mora, 2019).

Ciertas serovariedades, como *Salmonella* Choleraesuis y *Salmonella* Dublin, producen cuadros de bacteriemia. Estas salmonelas parecen tener especial afinidad por los tejidos endoteliales, pudiendo llegar a producir infecciones a nivel de vasos sanguíneos (Alfaro-Mora, 2019).

Los antibióticos prescritos dependerán de la intensidad de la infección. Las fluoroquinolonas son usadas en casos de gastroenteritis graves y las cefalosporinas de tercera generación son usadas en infecciones sistémicas (González-Torralba *et al.*, 2018).

2.10 Susceptibilidad y resistencia antibiótica

La bacteria es sensible a un antibiótico cuando éste es capaz de inhibir su multiplicación y controlar la infección en un hospedero. Caso contrario, una bacteria es considerada resistente, cuando la concentración del fármaco no es suficientemente alta en el sitio de infección como para inhibir la multiplicación y no lograr la muerte de la bacteria (Witte, 1999; Garcia-Feliz, 2011).

Los fenómenos de resistencia antimicrobiana pueden ser naturales o adquiridos. La resistencia natural es una propiedad específica de la bacteria, la cual le otorga ventajas competitivas con respecto a otras cepas y donde la aparición de la resistencia es anterior al uso de los antibióticos (Hall y Collis, 1998; Guerra, 2000). En el caso de la resistencia adquirida esta se produce a través de mutaciones y por la transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias. La transferencia de este material genético se realiza por medio de plásmidos, transposones e integrones a través de los mecanismos de transducción, transformación y conjugación (Guerra, 2000; Sefton, 2002).

Si bien las primeras cepas de *Salmonella* spp. resistentes a antibióticos se reportaron a mediados de los años 50, no fue hasta los 90 que esta resistencia se extendió de forma notable (Cormican *et al.*, 1998; Angulo *et al.*, 2000). Actualmente existe una gran preocupación por la aparición de cepas de *Salmonella enterica* resistentes y multidrogoresistentes, debido a que constituyen un grave problema en la salud animal y salud pública, al limitar las opciones terapéuticas en las infecciones (Garcia-Feliz, 2011).

Un claro ejemplo de una cepa multidrogoresistente es *Salmonella* Typhimurium fagotipo DT104, la cual presenta una elevada virulencia en humanos y animales. Se aisló por primera vez en bovinos del Reino Unido, que presentaban diarreas acuosas hemorrágicas. Esta cepa presenta perfiles de resistencia a ampicilina (A), cloranfenicol (C), estreptomicina (S), sulfametoxazol (Su) y tetraciclina (T) (Wall *et al.*, 1994; Garcia-Feliz, 2011). La cepa se ha diseminado rápidamente a varios países europeos, Estados Unidos y Canadá, también posee cada vez un mayor número de hospederos: cerdos, ovejas y pollos (Threlfall *et al.*, 1993; Threlfall, 2000).

El humano se infecta mediante el consumo de animales enfermos o portadores; el primer caso de esta infección se reportó en Dinamarca en el año de 1999, a partir del consumo de carne de cerdo (Helms *et al.*, 2005; Garcia-Feliz, 2011). A partir de 1994, ha ido en aumento la incidencia de

Salmonella Typhimurium DT104 con resistencia adicional a trimetropin, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas (Threlfall *et al.*, 1996; Fey *et al.*, 2000 Winokur *et al.*, 2000).

III. MATERIALES Y METODOS

3.1 Lugar de ejecución y tiempo de duración

Las muestras fueron tomadas en un matadero de la ciudad de Jauja-Junín entre los meses de enero y abril del año 2018. El aislamiento de *Salmonella enterica* y el perfil de susceptibilidad de las cepas encontradas se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Se colectaron linfonódulos mesentéricos craneales de cuyes destinados a consumo. La primera toma de muestras se realizó en el mes de Enero del 2018 y las 2 siguientes en el mes de Abril del mismo año. Cada muestra fue colocada en bolsas de primer uso, correctamente rotuladas y conservadas en temperatura de refrigeración a 4°C hasta su procesamiento en el laboratorio.

3.2 Descripción del material

El material utilizado en la toma de muestras, aislamiento y perfil de susceptibilidad fue:

Material usado en el muestreo

- Bolsas de primer uso
- Rotulador
- Etiquetas adhesivas

- Guantes de látex
- Geles refrigerantes
- Cooler o caja de tecnopor

Material utilizado en el laboratorio

- Guantes de látex
- Pinzas quirúrgicas
- Tijeras quirúrgicas
- Alcohol de 70°
- Mechero
- Hojas de bisturí
- Mango de bisturí
- Tubos de ensayo
- Placas Petri de 100 mm de diámetro
- Asa de siembra
- Hisopos estériles
- Guantes estériles

Equipos

- Estufa de incubación
- Autoclave

Medios de Cultivo y reactivos

- Caldo Rappaport Vassiliadis (RVS)
- Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato (XLD)
- Agar *Salmonella-Shiguelia* (SS)
- Agar hierro tres azúcares
- Agar lisina hierro
- Agar Citrato de Simmons
- Medio SIM

- Caldo Urea
- Agar Tripticasa Soya (TSA)
- Caldo Tripticasa Soya (TSB)
- Reactivo de Kovacs
- Agar Mueller Hinton (MH)

3.3 Metodología

3.3.1 Tamaño de muestra

Para obtener el tamaño de muestra se aplicó la fórmula de Detección de enfermedad, considerando un nivel de detección del 1% de linfonódulos mesentéricos craneales infectados, con un nivel de confianza del 95%, determinándose un tamaño de muestra de 299 animales (Mateu y Casal, 2003).

$$n = \left(1 - (1 - a)^{1/b} \right) \cdot \left(N - \frac{D - 1}{2} \right)$$

n = Tamaño de muestra

a = nivel de confianza (95%)

D = número mínimo de enfermos

N = tamaño de población

Donde la población de cuyes en el Perú, según la encuesta nacional agropecuaria 2016, es de 17 168 000 cuyes (INEI, 2016).

3.3.2 Recolección de muestras

Las muestras fueron tomadas, durante la etapa de eviscerado de animales clínicamente sanos, destinados a consumo. Se localizó en cada cuy el linfonódulo mesentérico craneal, el cual es el ganglio más grande del abdomen (10-12mm) y se encuentra rodeado de ganglios menores, además está adyacente a la arteria mesentérica craneal (Cooper y Schiller, 1975).

3.3.3 Procesamiento

3.3.3.1 Aislamiento de *Salmonella enterica*

A. Enriquecimiento

En el laboratorio, se divulsionaron uno a uno los linfonódulos mesentéricos craneales. Luego se procedió flamear el órgano y a exponer el parénquima al cortarlo por la mitad, evitándose así que las bacterias que pudieran encontrarse en el exterior de la corteza del ganglio sean incubadas.

El linfonódulo con el parénquima expuesto fue agregado al tubo que contenía el caldo de enriquecimiento Rapapport-Vassiliadis (RVS), se incubó a 41°C por 24 horas.

B. Siembra

Una vez terminado el enriquecimiento, se continuó con la agitación del contenido de los tubos con Rapapport-Vassiliadis, para su homogenización. Se introdujo el asa y se cogió inóculo para su siembra en los medios Xilosa-Lisina-Desoxicolato (XLD) y *Salmonella-Shigella* (SS). Estos medios fueron incubados por 24 horas a 37°C.

Para seleccionar las colonias sospechosas de ser *Salmonella* spp. se consideró que: en el agar *Salmonella-Shigella*, las colonias son pequeñas, incoloras con o sin centro negro (APHA, 1984). Mientras que en el agar XLD las colonias son de color rojo, con tonalidades metálicas y presentan un centro negro (APHA, 1984).

C. Pruebas bioquímicas

Las colonias con la apariencia típicas de *Salmonella* spp. se sembraron en las pruebas bioquímicas: TSI, LIA, citrato de Simmons, SIM y urea por 18 horas a 37°C. La siembra en los medios TSI y LIA se realizaron por

punción en la columna vertical y por estrías en la superficie; en el medio Citrato de Simmons, se hizo por estriado; para el medio SIM, se realizó por puntura y en el caldo urea, las colonias se dejaron en suspensión. Los perfiles bioquímicos de *Salmonella* spp. se describen en el cuadro 2.

Cuadro 2. Pruebas bioquímicas diferenciales para *Salmonella* spp. obtenido del Manual de Bergey

PRUEBAS BIOQUIMICAS	<i>Salmonella</i> típica
TSI	K/A H ₂ S
LIA	K/K H ₂ S
Citrato de Simmons	+
SIM (motilidad, H ₂ S)	+ H ₂ S
INDOL	-
UREA	-

Fuente: Krieg y Holt, 1984

Una vez identificadas las colonias de *Salmonella enterica*, se llevaron a un vial de Tripticasa soya (TSA), el cual se incubo por 24 horas a 37°C.

3.3.3.2 Evaluación de la susceptibilidad antibiótica

Para la evaluación de la susceptibilidad de las cepas de *Salmonella enterica*, se usó la técnica de difusión en disco o técnica de Kirby-Bauer y se comparó los resultados con los parámetros determinados por el Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI), para indicar si estas cepas son sensibles, intermedias o resistentes.

Las colonias obtenidas del agar tripticasa soya (TSA), fueron llevados a caldo TSB para su reactivación, este caldo fue incubado a 37°C por 6 horas. La turbidez del caldo fue ajustada a 0.5 en la escala de Mc Farland, lo que es “equivalente a una población de 1.5×10^8 UFC/ml”. Se colocó un hisopo estéril dentro de los tubos de

TSB y se incubó a 37°C por 5 minutos. Una vez pasado ese tiempo se presionó el hisopo a las paredes del tubo para eliminar el exceso de líquido.

Se inoculó en la superficie del agar Mueller Hinton (MH) por hisopado en tres direcciones girando la placa. Luego se colocaron los discos antibióticos de manera equidistante y se incubó a 37°C por 24 horas. El panel de antibióticos a evaluarse fueron ocho: sulfatrimetropin, neomicina, ácido nalidixico, gentamicina, ceftriaxona, norfloxacin, enrofloxacin y furazolidona.

La lectura de cada placa se realizó con la luz reflejada, se midió el diámetro de las zonas de inhibición en milímetros, utilizando la regla de Kirby-Bauer. Los tamaños de las zonas de inhibición fueron comparados con el cuadro de estándares de antibióticos proporcionados por el CLSI.

3.4 Análisis de datos

Frecuencia de *Salmonella enterica* e intervalo de confianza

Una vez determinado el número de muestras positivas a esta bacteria, se calculó la frecuencia por medio de la siguiente fórmula:

$$F = \frac{\text{Nº de positivos}}{n} \times 100$$

dónde:

F: frecuencia

n: tamaño de muestra

Posteriormente se halló el intervalo de confianza para la frecuencia obtenida:

$$IC = z_{\alpha} \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}$$

dónde:

IC: intervalo de confianza

Z: 1,96 (nivel de confianza)

p: frecuencia obtenida

n: Tamaño de muestra

Susceptibilidad de las cepas obtenidas a los antibióticos

Los resultados obtenidos de los antibiogramas fueron resumidos en cuadros donde se determinan si son susceptibles, intermedios o resistentes, basados en los parámetros determinados por el Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Tamaño de halo en milímetros para interpretar los resultados del método de difusión en agar

ANTIBIOTICO	CONCENTRACION	SENSIBLE ≥(mm)	INTERMEDIO (mm)	RESISTENTE ≤ (mm)
Ácido nalidixico	30 ug	17	13-16	12
Ceftriazona	30 ug	21	14-20	13
Enrofloxacino	5 ug	17	13-16	12
Furazolidona	100 ug	14		18
Gentamicina	10 ug	15	13-14	12
Neomicina	30 ug	17	13-16	12
Norfloxacino	10 ug	17	13-16	12
Sulfatrimetropin	25 ug	16	11-15	10

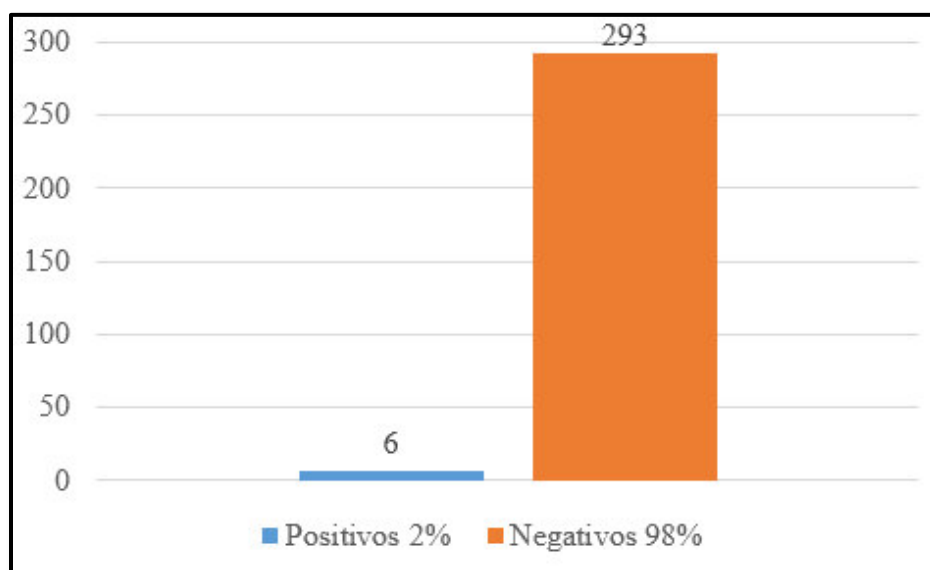
Fuente: CLSI, 2015

IV. RESULTADOS

Este estudio determinó la presencia de *Salmonella enterica* en linfonódulos mesentéricos de cuyes (*Cavia porcellus*) provenientes de un matadero de la ciudad de Jauja, departamento de Junín. En las cepas aisladas se determinó el perfil de susceptibilidad frente a 8 antibióticos, de uso común en medicina humana y veterinaria.

De los 299 linfonódulos mesentéricos craneales evaluados, se obtuvieron 6 muestras positivas a *Salmonella enterica*, lo que representa un porcentaje de positividad de 2,0% \pm 1,5 (6/299) (Cuadro 4).

Cuadro 4. Porcentaje de linfonódulos mesentéricos positivos y negativos al aislamiento de *Salmonella enterica* en cuyes

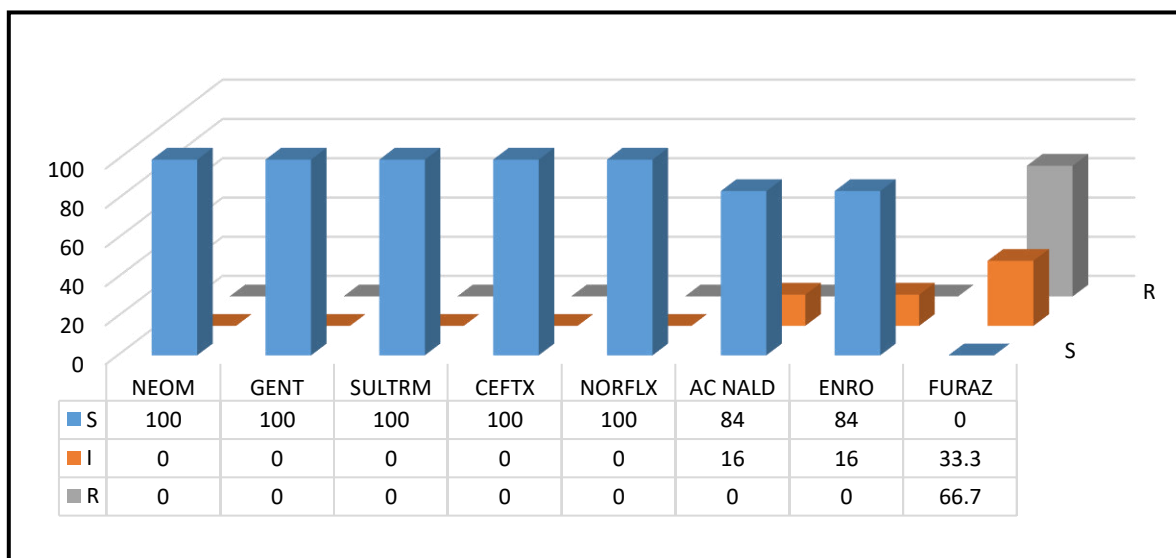


El 100% de las 6 cepas de *Salmonella enterica* aisladas fueron sensibles a 5 de los 8 antibióticos usados: sulfatrimetropin, neomicina, gentamicina, ceftriazona y norfloxacin. La sensibilidad hacia enrofloxacin y ácido nalidixico, fue la misma, 84% (5/6). En el caso de Furazolidona ninguna cepa fue sensible a este antibiótico (0/6) (Cuadro 5).

El 66,7% de las cepas obtenidas en este estudio presentaron resistencia a furazolidona (4/6). Mientras que la sensibilidad intermedia se halló hacia enrofloxacin (16%), ácido nalidixico (16%) y furazolidona (33,3%)

Además la cepa que presento resistencia intermedia a enrofloxacin (1/6) fue la misma que presento resistencia intermedia al ácido nalidixico. Esta cepa presento resistencia intermedia a furazolidona.

Cuadro 5. Distribución porcentual de la susceptibilidad, resistencia intermedia y resistencia de las cepas de *Salmonella enterica* frente a 8 antibióticos, aislados de linfonódulos mesentéricos de cuyes de un matadero de la ciudad de Jauja-Junín.



V. DISCUSION

De los linfonódulos mesentéricos de cuyes analizados, se encontró que el $2,0 \pm 1,5\%$ (6/299) poseían *Salmonella enterica*. Dicho porcentaje compone un riesgo para la salud pública, debido a que según lo publicado por EFSA (2010): “la salmonelosis es considerada la segunda toxinfección más importante transmitida por alimentos”. Además, la Norma Técnica Sanitaria Peruana, establecida por DIGESA, N° 071 es clara al prohibir la presencia de *Salmonella* spp. en alimentos (MINSA, 2008).

Los linfonódulos son órganos inmunitarios donde *Salmonella* spp. persiste y se mantiene, convirtiendo al individuo en un portador latente, tal como lo menciona Radostits *et al.* (2002); hallar cuyes portadores latentes de *Salmonella* spp. significa un riesgo, debido a la posible reactivación de la infección en estos animales sometidos al estrés del transporte y beneficio.

Cuando surge un brote de enfermedad transmitida por los alimentos (ETA), es necesario reconocer el origen de esta infección. Tanto en nuestro país como en otros, no se ha encontrado estudios que mencionen la frecuencia de *Salmonella enterica* en *Cavia porcellus* destinados a consumo. Sin embargo al encontrarse *Salmonella enterica* dentro de los linfonódulos mesentéricos en estado de latencia, se reafirma que el origen de la infección es por el cuy que sirve de alimento y no por un ambiente externo, ni por la manufactura. Tal cual lo señala Ayala en cerdos (2018): “la presencia de *Salmonella* spp. en ganglios, evidencia exposición anterior del animal al patógeno, no contaminación reciente”.

La salmonelosis clínica en cuy puede producir signos agresivos como: postración, abortos, parálisis y hasta muerte súbita (Matsuura *et al.*, 2010). El estado de portador al no ser detectable desde

el punto de vista clínico, puede producir la diseminación de la enfermedad cuando los animales se inmunosuprimen y la bacteria vuelve a excretarse.

Como se mencionó, la presencia de *Salmonella enterica* en los linfonódulos mesentéricos de cuyes fue de $2,0 \pm 1,5\%$; este resultado es similar a lo encontrado por Pérez en 1975, el cual halló que el 1,78% de los cuyes aparentemente normales eran positivos a esta bacteria. También es similar al resultado obtenido por Ortega *et al.*, (2015) quienes encuentran en cuyes reproductoras sin antecedentes de *Salmonella* spp. una positividad del 2,3% en hisopados vaginales.

Los resultados hallados en nuestro estudio difieren de lo encontrado por Caballero en el 2015. Este autor encontró en animales sin signos aparentes frecuencias de *Salmonella enterica*, de 7,1% para Cajamarca, 1,9% para Lima y 3,8% para Moquegua. Cabe resaltar que en este estudio si bien los cuyes no presentaban signos clínicos de salmonelosis, sus muestras fueron obtenidas mediante hisopados rectales. De tal manera que su estudio evalúa al portador activo que presenta la bacteria en las heces.

Otros estudios presentan prevalencias de salmonelosis en cuyes muy altas, como el caso de lo encontrado en linfonódulos mesentéricos por Matsura *et al.*, (2010). Estos autores aislaron *Salmonella* spp. en el 50% de los linfonódulos mesentéricos; sin embargo su estudio difiere del presente, debido a que su muestreo fue en animales con signos sugerentes de salmonelosis.

Respecto a la susceptibilidad de las cepas de *Salmonella enterica* se encontró que fueron sensibles a 5 de los 8 antibióticos usados: sulfatrimetropin, neomicina, gentamicina, ceftriazona y norfloxacin; sensibilidad intermedia a enrofloxacin, ácido nalidixico y furazolidona; y resistencia solo a furazolidona.

Las cepas de *Salmonella enterica* halladas en la presente investigación, presentaron una sensibilidad de 100% a Sulfatrimetropin; igual a lo encontrado en el trabajo del 2010 por Matsuura *et al.*, (100%); en el 2015, Caballero reporta que el 97% de sus cepas obtenidas de cuyes reproductoras son sensibles a sulfatrimetropin.

En el presente estudio las cepas de *Salmonella* expuestas a los aminoglucosidos: gentamicina y neomicina fueron 100% sensibles; similar a lo encontrado por Matsura *et al.*, (2010) donde se presentó una sensibilidad de 97,5% para gentamicina y 70% para neomicina.

Las ceftriaxona, es una cefalosporina de tercera generación, la cual es usada en cuadros de salmonelosis sistémicas, donde otros antibióticos no son eficaces (González-Torralba *et al.*, 2018). En este trabajo el 100% de las cepas fue sensible a este antibiótico, además no se encontró ningún reporte de susceptibilidad a este antibiótico en cuyes. Si bien en su momento, ceftriaxona constituyó una revolución entre los antibióticos modernos, por la vida media prolongada y su óptima concentración en sangre, se sabe que la incidencia de *Salmonella* Typhimurium DT104 con resistencia a cefalosporinas de tercera generación ha ido en aumento (Threlfall *et al.*, 1996; Zamora *et al.*, 1998; Fey *et al.*, 2000; Winokur *et al.*, 2000). Por lo que el monitoreo de la sensibilidad a este antibiótico es de gran importancia.

En el caso de las quinolonas, la sensibilidad presentada hacia norfloxacin fue del 100%, pero en el caso de enrofloxacin y ácido nalidixico tan solo fue de 84%. Estos dos últimos antibióticos presentaron sensibilidad intermedia de 16% (1/6). Los resultados obtenidos fueron similares a los hallados por Caballero (2015) quien encuentra una sensibilidad del 88% para enrofloxacin y de 76,2% para ácido nalidixico en cuyes. Por su parte Matsura *et al.*, (2010) halló una sensibilidad de 100% para enrofloxacin. Por lo que se concluye que la sensibilidad a las quinolonas en nuestro país está disminuyendo, esto puede deberse al uso indiscriminado de enrofloxacin como antibiótico terapéutico o como promotor de crecimiento (dado en dosis subterapéuticas) ligado a los alimentos (Revelo *et al.*, 2012; Red de Multiservicios Regionales, 2015). Una resistencia de esta familia de antibióticos es considerada un grave problema de salud pública, ya que las quinolonas de segunda generación son usadas en casos graves de enteritis, en pacientes que necesitan de medicación para superar el cuadro clínico y recuperar su salud. En otros animales como los cerdos el problema es más serio, encontrándose que solo un 25% de las cepas salmonellas aisladas por Ríos (2018) presentaban sensibilidad a este antibiótico. Es importante resaltar que una de las cepas más peligrosas de salmonela como lo es *S. Typhimurium* DT104 también está presentando resistencia a fluoroquinolonas (Threlfall *et al.*, 1996; Fey *et al.*, 2000; Winokur *et al.*, 2000).

Finalmente, en este estudio no se ha encontrado cepas de *Salmonella* sensibles a furazolidona. El 33,3% (2/6) presentaron una sensibilidad intermedia y el resto (66,7%) son resistentes. Estos resultados representan una gran diferencia con la sensibilidad del 85% publicadas por Matsura *et al.*, 2010. Si bien se sabe que los nitrofuranos fueron muy usados como promotores de crecimiento en aves y cerdos en el pasado, luego de que la FDA (Food and Drug Administration) prohibió su uso en animales destinados a consumo esta droga debió pasar a ser controlada. Sin embargo, hasta el

momento su uso es explicado en guías pecuarias donde es recomendado para el tratamiento de salmonelosis, debido a su bajo costo (Auro *et al.*, 2004; Monasterios y Avedaño, 2007; DEVIDA, 2016).

VI. CONCLUSIONES

- Los cuyes destinados a consumo, de la ciudad de Jauja-Junín, presentaron un 2,0% \pm 1,5 de *Salmonella enterica* en linfonódulos mesentéricos craneales.
- Las cepas de *Salmonella enterica* aisladas fueron sensibles a: sulfatrimetropin, neomicina, gentamicina, ceftriazona, norfloxacin, enrofloxacin y ácido nalidixico; pero presentaron resistencia a la furazolidona.
- No se observó multidrogoresistencia en los aislados de este estudio de *Salmonella* spp.

VII. RECOMENDACIONES

- Utilizar las técnicas adecuadas en el beneficio de los cuyes, minimizando situaciones de estrés y prevenir las contaminaciones de la carcasa.
- Evitar el uso de furazolidona en el agua de bebida, tanto en plantales de cuyes sanos como promotor o enfermos como medidas terapéuticas.
- Buscar e implementar otras alternativas diferentes a los antibióticos, como promotores de crecimiento en cuyes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfaro-Mora, R. 2019. Aspectos relevantes sobre *Salmonella* sp en humanos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. [revista en Internet] [7 de mayo de 2019] Disponible en: <http://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/957>
2. Angulo, J., Johnson, R., Tauxe, V., y Cohen, L. 2000. Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella*: implications for the use of fluoroquinolones in food animals. *Microb. Drug Resist.* 6: 77-83.
3. [APHA] American Public Health Association. 1984. Compendium of methods for the microbiological examination of foods. *John Wiley Co. 2nd ed.* .
4. Auro, A., Sumano, H., Ocampo, L., y Barragan, A. 2004. Evaluation of the carcinogenic effects of furazolidone and its metabolites in two fish species. *The pharmacogenomics journal*, 4(1), 24.
5. Ayala, C., Ballen, C., Rico, M., Chamorro, I., Zambrano, D., Poutou, R., y Carrascal, A. 2018. Prevalence of *Salmonella* spp., in mesenteric pig's ganglia at Colombian benefit plants. *Revista MVZ Córdoba*, 23(1), 6474-6486.
6. Beloeil, P., Fravallo, P., Fablet, C., Jolly, P., Eveno, E., Hascoet, Y., Chauvin C, Salvat G y Madec, F. 2004. Risk factors for *Salmonella enterica* subsp. *enterica* shedding by market-age pigs in French farrow-to-finish herds. *Prev. Vet. Med.*(63), 103-120.
7. Berends, B., Urlings, H., Snijders, J., & Van Knapen, F. 1996. Identification and quantification of risk factors in animal management and transport regarding *Salmonella* spp. in pigs. *Int. J. Food Microbiol.*(30), 37-53.
8. Bolton, D., Pearce, R., Sheridan, J., Blair, I., McDowell, D. y Harrington, D. 2002. Washing and chilling as critical control points in pork slaughter hazard analysis and critical control point (HACCP) systems. *Journal of Applied Microbiology*, 92(5), 893-902.
9. Bustamante, J. 1993. Producción de cuyes. Lima: *Universidad Nacional Mayor de San Marcos*, 259 p.
10. Caballero, R. 2015. *Caracterización fenotípica y genotípica de salmonelosis en Cavia porcellus (cuyes) en las Regiones de Cajamarca, Lima y Moquegua.* . [Internet], [9 de Marzo de 2019] Disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/376>

11. Caffer, M., Terragno, R. y Binsztein, N. 2008. Manual de procedimientos: Diagnóstico y caracterización de *Salmonella* spp. *Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas A.N.L.I.S. "Carlos Malbrán"*, Buenos Aires, Argentina. Centro Regional de Referencia del WHO Global Salm Surv para América del Sur. 9p.
12. [CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2006. Preliminary FoodNet Data on the Incidence of Infection with Pathogens Transmitted Commonly Through Food - 10 States, United States, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 55: 392-395.
13. Chauca, L. 1994. Sistemas de Producción de cuyes. En: *Crianza de cuyes*. Lima: Instituto Nacional de Investigación Agraria - INIA. Serie didáctica 170 p.
14. Chero, A., Rosadio, R., Marcelo, G., Díaz, G., Jiménez, R., Castro, Y. y Maturrano, L. 2017. Identificación Molecular de *Salmonella* Typhimurium en Cuyes al Primer Parto mediante la Técnica de PCR Múltiple. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 28(3), 679-686.
15. Clarke, R y Gyles, C. 1987. Virulence of wild and mutant strains of *Salmonella* typhimurium in ligated intestinal segments of calves, pigs, and rabbits. *AmJ Vet Res.* 1987; 48: 504-510.
16. [CLSI] Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. M100-S25 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. *CLSI*, 35, 1-240.
17. Cooper, G y Schiller, L. 1975. Anatomy of the guinea pig. En: Aliaga L., Moncayo R., Rico E. y Caycedo A. 2009. *Producción de cuyes*. Lima: Fondo Editorial de la Universidad Católica Sedes Sapientiae.
18. Cores-Calvo, O., Valero-Juan, L., García-Sánchez, E., García-Sánchez, J., y García-García, M. 2016. Cambios en la epidemiología de las gastroenteritis causadas por *Salmonella* durante 2005-2014 en Salamanca, España. *Revista Española de Quimioterapia*, 29(2).
19. Cormican, M., Butler, C., Morris, D., Corbett-Feeney, G. y Flynn, J. 1998. Antibiotic resistance amongst *Salmonella enterica* species isolated in the Republic of Ireland. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 116-118.
20. Cossart, P. y Sansonetti, P. 2004. Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science*, 304(5668), 242-248.
21. Cota-Rubio, E., Hurtado, L., Pérez, E. y Alcántara, L. 2014. Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano. *RelbCi*, 1(1), 75-85.
22. Crivellato, E., Vacca, A y Ribatti, D. 2004. Setting the stage: An anatomist's view of the immune system. *Trends Immunol* 25, 210-7.
23. [DEVIDA] Comisión nacional para el desarrollo de la vida y sin drogas. 2016. Guía práctica: Crianza de cuyes. *Municipalidad provincial de Satipo. GDEL. 1ªEd, 25pp.*
24. DeVinney, R., Steele-Mortimer, O y Finlay, B. 2000. Phosphatases and kinases delivered to the host cell by bacterial pathogens. *Trends in Microbiology*, 8(1), 29-33.

25. Donné, E., Pasmans, F., Boyen, F., Van Immerseel, F., Adriaensen, C., Hernalsteens, J., Ducatelle R y Haesebrouck, F. 2005. Survival of *Salmonella* serovar Typhimurium inside porcine monocytes is associated with complement binding and suppression of the production of reactive oxygen species. *Vet. Microbiol.*, 107, 205-214.
26. DuPont, H. 2014. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *New England Journal of Medicine*, 370(16), 1532-1540.
27. [EFSA] European Food Safety Authority. 2007. The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2006. *The EFSA Journal* (2007) 130.
28. [EFSA] European Food Safety Authority. 2010. The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and foodborne outbreaks in the European Union in 2008. *The EFSA Journal*(2010), 1496.
29. Eley, A. 1994. Intoxicaciones alimentarias de etiología microbiana. *Acribia* 17, 1-17.
30. Fàbrega, A y Vila, J. 2013. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium skills to succeed in the host: virulence and regulation. *Clinical microbiology reviews*, 26(2), 308-341.
31. [FAO] Food and Agriculture Organization. 2005. Conferencia Regional sobre inocuidad de los alimentos para las Américas y el Caribe San José, Costa Rica. La necesidad de fortalecer los programas nacionales de monitoreo del uso de los antimicrobianos en medicina veterinaria en la región. 2005:6(9).
32. Fey, D., Safranek, J., Rupp, E., Dunne, F., Ribot, E., Iwen, C., Bradford A, Angulo J y Hinrichs, H. 2000. Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infection acquired by a child from a cattle. *N. Engl. J. Med.* 342, 1242-1249.
33. Figueroa, I y Verdugo, A. 2005. Mecanismos moleculares de patogenicidad de *Salmonella* sp. *Rev Latinoam Microb* 47: 25-42.
34. Finlay, B., Heffron, F y Falkow, S. 1989. Epithelial cell surfaces induce *Salmonella* proteins required for bacterial adherence and invasion. *Science* 243, 940-943.
35. Foster, J y Hall, H. 1991. Inducible pH homeostasis and the acid tolerance response of *Salmonella typhimurium*. *J. Bacteriol* 173, 5129– 5135.
36. Galán, J y Zhou, D. 2001. Striking a balance: modulation of the actin cytoskeleton by *Salmonella*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(8), 754-761.
37. Gal-Mor, O., Gibson, D., Baluta, D., Vallance, B y Finlay, B. 2008. A novel secretion pathway of *Salmonella enterica* acts as an antivirulence modulator during salmonellosis. *PLoS pathogens*; [Internet], [9 de Marzo de 2019] Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000036>
38. Garcia-Feliz, C. 2011. Salmonelosis porcina en España: prevalencia, factores de riesgo y resistencia antimicrobiana. Tesis Doctoral. Universidad de León.
39. González-Torralba, A., García-Esteban, C y Alós, J. 2018. Enteropatógenos y antibióticos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 36(1), 47-54.

40. Groisman, E y Ochman, H. 1997. How *Salmonella* became a pathogen. *Trends Microbiol* 1997 5, 343-9.
41. Guerra, B. 2000. Antimicrobial resistance and spread of class 1 - Integrons among *Salmonella* Serotipes. *Antimicrob Agent Chemother* 44(8), 2166-2169.
42. Gutiérrez, L., Montiel, E., Aguilera, P y González, M. 2000. Serotipos de *Salmonella* identificados en los servicios de salud de México. *Salud Pública de México*, 42, 490-495.
43. Hall, M y Collis, M. 1998. Antibiotic resistance in gram-negative bacteria: the role of gene cassettes and integrons. *Drug Resist. Updat.* 1, 109-119.
44. Helms, M., Ethelberg, S., Molbak, K y DT 104 Study Group. 2005. International *Salmonella* Typhimurium DT 104 infections, 1992-2001. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 859-867.
45. House, D., Bishop, A., Parry, C., Dougan, G y Wain, J. 2001. Typhoid fever: pathogenesis and disease. *Curr Opin infect Dis* 14, 573-8.
46. Hueck, C. 1998. Type III secretion system in bacterial pathogens of animal and plants. *Microbiol Mol Biol Rev.*, 62, 379-433.
47. Ibar, P., Vigo, B., Piñeyro, P., Caffer, M., Quiroga, P., Perfumo, J y Giacoboni, G. 2009. Serovariedades de *Salmonella enterica* subespecie enterica en porcinos de faena y su resistencia a los antimicrobianos. *Revista Argentina de Microbiología*(41), 156-162.
48. [INEI] Instituto nacional de estadística e informática. Encuesta Nacional agropecuaria. 2016. Principales resultados, pequeñas, medianas y grandes unidades agropecuarias. [Internet], [20 de Noviembre 2018], Disponible en: www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1436/libro.pdf
49. [INFOSAN] International Food Safety Authorithies Network. 2005. Resistencia antimicrobiana a *Salmonella*. Red Internacional de Autoridades de Inocuidad de los alimentos.
50. Jiménez, R., Muñoz, C., Delgado, A., Román, A y De la Torre Cisneros, J. 2010. Fiebre tifoidea y otras infecciones por salmonellas. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(52), 3497-3501.
51. Karasova, D., Sebkova, A., Havlickova, H., Sisak, F., Volf, J., Faldyna, M., Ondrackova P, Kummer V. y Rychlik, I. 2010. Influence of 5 major *Salmonella* pathogenicity islands on NK cell depletion in mice infected with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *BMC Microbiology*, 10, 75.
52. Kingsley, R y Bäumlér, A. 2000. Host adaptation and the emergence of infectious disease: the *Salmonella* paradigm. *Molecular Microbiol.* 36, 1006-1014.
53. Krieg, N y Holt, J. 1984. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. En: León J; Quillama E; Colona E y Huamán M. *Manual de Practicas Bacterología*. 2015. UNMSM. Facultad de Ciencias Biológicas. Escuela de microbiología y parasitología.

54. Lucas, R., Balcázar, S., Tirado, O y Rodríguez, A. 2018. El pH de la carne de cobayo (*Cavia porcellus*) para consumo humano en los andes centrales del Perú. *Revista veterinaria*, 29(1), 65-67.
55. Malbran C. 2001. Manual de procedimientos para la caracterización de *Salmonella*. Servicio de Enterobacterias – Departamento de Bacteriología – INEI, 37.
56. Mastroeni, P., Grant, A., Restif, O y Maskell, D. 2009. A dynamic view of the spread and intracellular distribution of *Salmonella enterica*. *Nature Reviews Microbiology*, 7(1), 73.
57. Mateu, E y Casal, J. 2003. Tamaño de la muestra. *Rev Epidemi. Med. Prev.* 1, 8-14.
58. Matsuura, S., Morales, C., Calle, E y Ara, G. 2010. Susceptibilidad a antibacterianos in vitro de *Salmonella enterica* aislada de cuyes de crianza familiar-comercial en la provincia de Carhuaz, Ancash. *Revista de Investigaciones veterinarias del Perú*, 21 (1), 93-99.
59. McClelland, M., Sanderson, K., Spieth, J., Clifton, S., Latreille. 2001. Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. *Nature* 413 (6858), 852-6.
60. McCormick, B., Colgan, S., Delp-Archer, C., Miller, S y Madara, J. 1993. *Salmonella* typhimurium attachment to human intestinal epithelial monolayers: transcellular signalling to subepithelial neutrophils. *J Cell Biol* 123, 895-907.
61. [MINSA] Ministerio de Salud del Perú. 2008. Norma sanitaria que establece los criterios microbiológicos de calidad sanitaria e inocuidad para los alimentos y bebidas de consumo humano. Norma Técnica Sanitaria N° 071-V.01. Diario El Peruano: 29 de agosto de 2008. Lima, Perú
62. [MINSA] Ministerio de Salud del Perú. 2012. *Enfermedades Transmitidas por Alimentos, una importante causa de morbilidad en nuestro País*. Recuperado el 9 de febrero de 2018, de Bol. Epidemiol. (Lima) 21 (50). [Internet], [9 de febrero del 2018] Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletines/2012/50.pdf>
63. Miranda, M., Mondragón, C., Martinez, B., Guarddon, M y Rodriguez, A. 2009. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of *Salmonella* from different raw foods in Mexico. *Journal of food protection*, 72(5), 966-971.
64. Monack, D., Bouley, D y Falkow, S. 2004. *Salmonella* Typhimurium persists within macrophages in the mesenteric lymph nodes of chronically infected nramp1 mice and can be reactivated by IFN neutralization. *J Exp Med*(199), 231-241.
65. Monasterios, M y Avedaño, M. 2007. Derivados del 5-nitrofurano: desde Dodd y Stillman hasta nuestros días. *Revista Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela*, 70(1), 38.
66. Moore, B. 1957. Observations pointing to the conjunctiva as the portal of entry in salmonella infection of guinea-pigs. *Epidemiology & Infection*, 55(3), 414-433.
67. Morales, S., Mattos, J y Calle, S. 2007. Efecto de la muña (*Satureja parvifolia*) en la dinámica de la infección por *Salmonella enterica* en Cuyes. XXX Reunión Científica Anual Asociación Peruana de Producción Animal APPA.

68. Morales, S. 2018. Identificación, serotipificación y resistencia de cepas de *Salmonella enterica* aisladas de cuyes (*Cavia porcellus*). *REDVET Rev. Electrón. vet.*, 19(1). [Internet], [9 de Marzo del 2019] Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010118.html>
69. Morgan, I., Krautil, F y Craven, J. 1987. Effect of time in lairage on caecal and carcass *Salmonella* contamination of slaughter pigs. *Epidemiol. Infect*(98), 323-330.
70. Mowat, A. 2003. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*, 3(3), 31-41.
71. Müller, A., Kaiser, P., Dittmar, K., Weber, T., Haueter, S. 2012. *Salmonella* gut invasion involves TTSS-2-dependent epithelial traversal, basolateral exit, and uptake by epithelium-sampling lamina propria phagocytes. *Cell host & microbe*, 11(1), 19-32.
72. [OMS] Organización mundial de la salud. 2018. *Salmonella* no tifoidea. [Internet], [9 de febrero del 2018] Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))
73. Ortega, G., Jiménez, R., Ara, A y Morales, S. 2015. La salmonelosis como factor de riesgo de mortinatalidad en cuyes. *Rev Inv Vet Perú*, 26(4), 676-681.
74. Pérez, Z. 1975. Investigación de salmonelas en cobayos (*Cavia porcellus*) aparentemente normales. Tesis de Biólogo, Lima: Univ Nacional Mayor de San Marcos. 19 p.
75. Quinn, P., Markey, B., Leonard, F., Fitzpatrick, E y Fanning, S. 2016. Concise Review of Veterinary Microbiology (2 ed.). United Kingdom: Wiley-Blackwell.
76. Radostits, O., Gay, C., Blood, D y Hinchcliff, K. 2002. Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino, y equino 9 ed. Madrid: Mc Graw-Hill. 959 p.
77. Ramírez, I. 1972. Estudio bacteriológico y epidemiológico de un brote infeccioso en cobayos (*Cavia porcellus*). Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ Nacional Mayor de San Marcos. 1972; 62 p.
78. Ramiro-Puig, E., Pérez-Cano, F., Castellote, C., Franch, A y Castell, M. 2008. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 100(1), 29-34.
79. Red de Multiservicios Regionales. 2015. La salud de los cuyes y sus enfermedades. [Internet], [26 de Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.rmr-peru.com/salud-cuyes.html>
80. Rescigno, M., Urbano, M., Valzasina, B., Francolini, M., & Rotta, G. (2001). Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nature Immunol* 2, 361-367.
81. Revelo, F., Tobar-Torres, J., Benavides, C y Martínez, M. 2012. Estudio de utilización de medicamentos recomendados por almacenes agropecuarios para explotaciones cuyícolas de Pasto, Nariño, Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 41(2), 2(41), 143-156.

82. Ríos, A. 2018. Determinación del perfil de resistencia antibiótica de *Salmonella enterica* aislada de cerdos faenados en un matadero de Lima Metropolitana. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos, 56 pp.
83. Ryan, D., Pati, N., Ojha, U., Padhi, C., Ray, S., Singh G; Mannala G., Schultze T., Chakraborty T. y Suar, M. 2015. The acid tolerance response of *Salmonella typhimurium*: global transcriptome and mutagenic analysis. *Appl. Environ. Microbiol. AEM.* 02172, 15.
84. Salvatierra, G. 2015. Detección de *Salmonella* spp. en carcasas porcinas en camales de Lima, Perú. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 65 pp.
85. Sanchez, S., Hofacre, L., Lee, M., Maurer, J y Doyle, M. 2002. Animal sources of salmonellosis in humans. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*(221), 492-497.
86. Sefton, M. 2002. Mechanisms of antimicrobial resistance: their clinical relevance in the new millennium. *Drugs.* 62: , 557-566.
87. Silva, G y Lopez, H. 2012. Genes involucrados en la patogénesis, persistencia y excreción de *Salmonella* en modelos animales. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 25 (1).
88. Skyberg, J., Logue, C y Nolan, L. 2006. Virulence genotyping of *Salmonella* spp. with multiplex PCR. *Avian Dis.* 50, 77-81.
89. Stellmacher W. 1981. Infecciones por *Salmonellas*. En: Beer J, eds. Enfermedades infecciosas de los animales domesticos. Ed. Zaragoza: ACRIBIA. 59-81.
90. Threlfall, J., Rowe, B y Ward, R. 1993. A comparison of multiple drug resistance in *Salmonella* from humans and food animals in England and Wales, 1981 and 1990. *Epidemiol. Infect.* 111, 189-197.
91. Threlfall, J., Frost, A., Ward, R y Rowe, B. 1996. Increasing spectrum of resistance in multiresistant *Salmonella* Typhimurium. *Lancet.* 347, 1053-1054.
92. Threlfall, J. 2000. Epidemic *Salmonella* Typhimurium DT 104 a truly international epidemic clone. *J. Antimicrob. Chemother.* 46, 46, 7-10.
93. Tsois, R., Adams, L., Ficht, T y Baumler, A. 1999. Contribution of *Salmonella typhimurium* virulence factors to diarrheal disease in calves. *Infect Immun* 67, 4879-4885.
94. Uzzau, S., Brown, D., Wallis, T., Rubino, S., Leori, G. 2000. Review: Host adapted serotypes of *Salmonella enterica*. *Epidemiol. Infec.* 125, 229-255.
95. Vadillo, S., Piriz, S y Mateos, E. 2002. Manual de microbiología veterinaria. Ed. McGraw Hill. Madrid 2002; 327-338.
96. Wall, G., Morgan, D., Lamden, K., Ryan, M., Griffin, M y Threlfall, J. 1994. A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella* Typhimurium DT104 in England and Wales. *Communicable Disease Report CDR Review.* 4, R130-135.

97. Warren, J., Mastroeni, P., Dougan, G., Noursadeghi, M., Cohen, J., Walport, M y Botto, M. 2002. Increased susceptibility of C1q deficient mice to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection. *Infect Immun* 70, 551-557.
98. Weiler, N., Orrego, M., Álvarez, M., Huber, C., Ortiz, F., Núñez, L y Pérez, J. 2017. Primeros resultados de la vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana de patógenos transmitidos por alimentos, *Campylobacter* spp. y *Salmonella* spp. en tres poblaciones distintas. Paraguay. 2011-2012. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, 15(2).
99. Winokur, L., Brueggemann, A., De Salvo, L., Hoffmann, L., Apley, D., Uhlenhopp, K y Doern, V. 2000. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC betalactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 2777-2783.
100. Witte W. 1999. Uso de antibióticos en la producción animal y desarrollo de la resistencia en las infecciones humanas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 19(2), 83-86.
101. Wood, R., Pospischil, A y Rose, R. 1989. Distribution of persistent *Salmonella* Typhimurium infection in internal organs of swine. *Am. J. Vet. Res.*(50), 1015-1021.
102. Wray, C., y Sojka, W. 1977. Reviews of the progress of dairy science: bovine salmonellosis. *J. Dairy Res*(44), 383-425.
103. Wray, C y Sojka, W. 1978. Experimental *Salmonella* typhimurium infection in calves. *Res Vet Sci* 25, 139-143.
104. Zamora, R., Areu, A., Gundian, J., Manresa, R., Sánchez, J., & Morales, R. (1998). Cefalosporinas. *Rev. Acta Médica*, 8, 40-1.

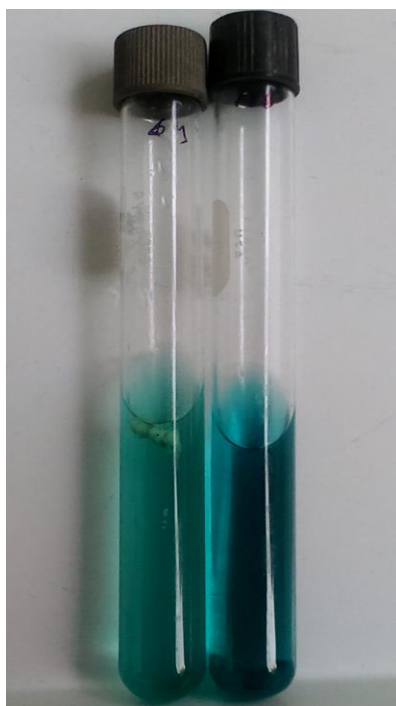
IX. ANEXOS

Anexo 1. Procesamiento de las muestras realizado en el Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la FMV-UNMSM.

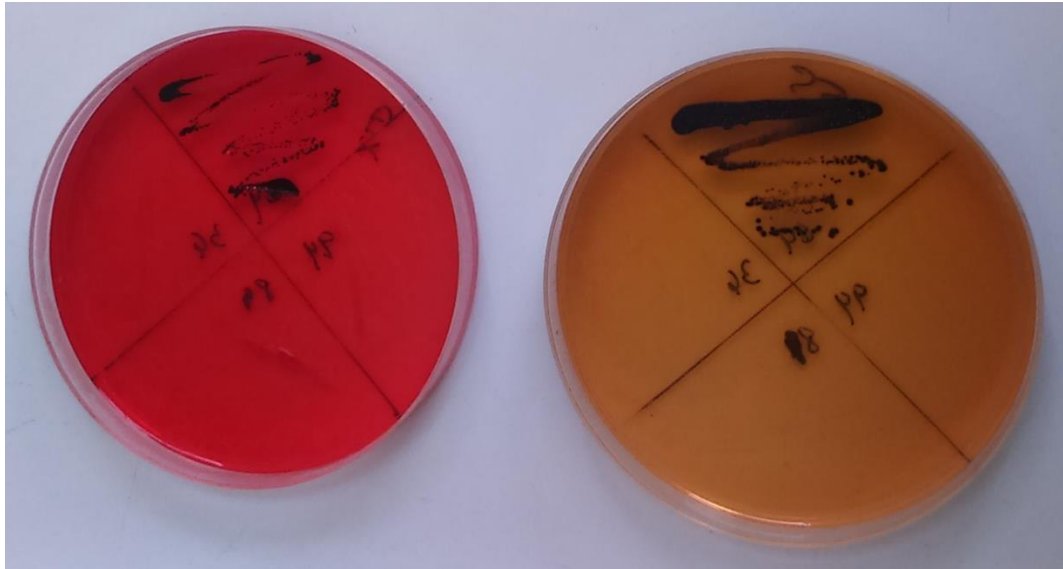
- Divulsión del linfonódulo mesentérico craneal, el cual luego sería flameado y seccionado por la mitad.



- Linfonódulo mesentérico en caldo de enriquecimiento Rapaport-Vassiliadis (RVS), una vez fueron incubados a 41°C por 24 horas.



- *Salmonella* spp. en agares Xilosa-Lisina-Desoxicolato (XLD) y Salmonella-Shigella (SS).



- Resultados de las colonias con apariencia típicas de *Salmonella* spp. en las pruebas bioquímicas: TSI, LIA, citrato de Simmons y SIM.



Anexo 2. Lectura de zonas de inhibición al panel de antibióticos usados (sulfatrimetropin, neomicina, ácido nalidixico, gentamicina, ceftriaxona, norfloxacin, enrofloxacin y furazolidona) de las cepas obtenidas.

